

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 4/01

(10)

(11)

Offenlegungsschrift 2 128 941

(21)

Aktenzeichen: P 21 28 941.8

(22)

Anmeldetag: 11. Juni 1971

(43)

Offenlegungstag: **16. Dezember 1971**

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 11. Juni 1970

(33)

Land: Frankreich

(31)

Aktenzeichen: 7021383

(54)

Bezeichnung: Neue Derivate des 2-Amino-5-Chlor-Thiazols

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Societe Melle-Bezons,
Saint-Leger-Les-Melle, Deux-Sevres (Frankreich)

Vertreter gem. § 16 PatG: Hegel, K. Th., Dr., Patentanwalt, 2000 Hamburg

(72)

Als Erfinder benannt: Wetrouff, Georges, Thillay; Guillot, Jean-Claude, Eaubonne;
Passedouet, Henri, Maisons-Laffitte (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

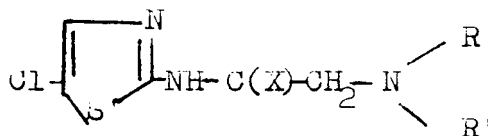
DT 2 128 941

Mappe: H 1828

Société MELLE-BEZONS
79 Saint-Léger-Lès-Melle (Deux-Sèvres)
Frankreich

Neue Derivate des 2-Amino-5-Chlor-Thiazols

Die Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen mit therapeutischen Eigenschaften, nämlich Abkömmlinge des 2-Amino-5-Chlor-Thiazols der allgemeinen Formel



In dieser bedeutet X Sauerstoff oder 2 Wasserstoffatome. R und R', die identisch oder voneinander verschieden sein können, stellen Wasserstoff oder eine Alkyl-, Aralkyl-, eine heterozyklische Gruppe oder eine durch einen Heterozyklus substituierte Al-Gruppe dar.

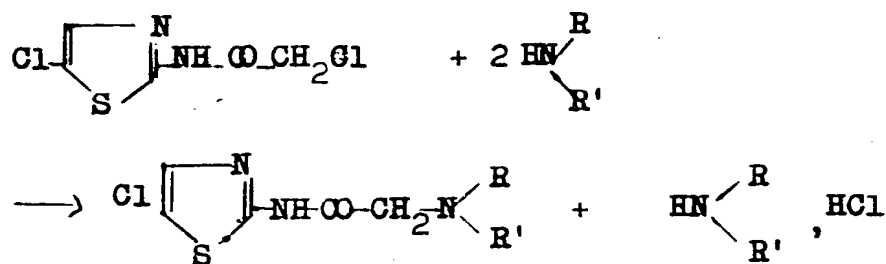
R und R' können auch die beiden Enden des gleichen Rings oder Kerns bedeuten, der das Stickstoffatom, das sich am Ende der Kette befindet, enthält und so einen stickstoffhaltigen heterozyklischen Ring bildet. Dabei können die Gruppen R und/oder R' oder der stickstoffhaltige Heterozyklus, den die Gruppen R und R' mit dem Stickstoffatom am Ende der Kette bilden, ein oder mehrere Substituenten tragen, insbesondere aber ohne Beschränkung hierauf Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppen oder Halogenatome. Wenn R und/oder R' heterozyklische Gruppen darstellen, können sie mehr als ein Heteroatom, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthalten. Wenn R und R' die beiden Enden des gleichen Rings oder Kerns darstellen, der das Stickstoffatom am Ende der Kette enthält, so kann dieser Kern oder Ring mindestens ein weiteres Heteroatom, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthalten.

Im besonderen können R und/oder R' gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom am Ende der Kette eine der folgenden Gruppen darstellen oder bilden: Methyl, Äthyl, Isopropyl, Normalbutyl, sekundäres Butyl, Hydroxyäthyl, Methoxyäthyl, Methoxypropyl, Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl, 2-Thiazolyl, 5-Chlor-2-Thiazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, N'-(hydroxyäthyl)Piperazinyl, Phenylpiperazinyl, N'-[(5-Chlor-2-Thiazolyl) 2-Aminoäthyl] Piperazinyl, N'-[N-(5-Chlor-2-Thiazolyl)Acetamido] Piperazinyl, Morpholinyl und Methylmorpholinyl.

Je nach der Natur der Gruppen R und R' kann es sich beispielsweise um Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel handeln, in denen die Substituenten am Stickstoffatom am Ende der Kette, die die Gruppen R und R' tragen, Kombinationen wie die folgenden bilden: Dimethyl, Diäthyl, Diisopropyl, Monoäthyl, Monoisopropyl, Methyl + Normalbutyl, Mono-sekundäres-Butyl, Bis-Hydroxyäthyl, Monohydroxyäthyl, Methyl + Hydroxyäthyl, Mono-2-Methoxyäthyl, Mono-3-Methoxypropyl, Monobenzyl, Mono-2-Phenyläthyl, Mono-3-Phenylpropyl, Mono-2-Thiazolyl, Mono-5-Chlor-

2-Thiazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, N-Hydroxyäthyl-Piperazinyl, 4-Phenylpiperazinyl, N'- [5-Chlor-2-Thiazolyl)2-Aminoäthyl] Piperazinyl, N'- [N-(5-Chlor-2-Thiazolyl)Acetamido] Piperazinyl, Morpholinyl, 2-Methylmorpholinyl.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, in denen C(X) die Carbonylgruppe CO bedeutet, können im einzelnen durch Umsetzung von 2-Chloracetamido-5-Chlorthiazol mit einem geeigneten Amin der Formel R-NH-R' hergestellt werden, wobei R und R' die oben angegebene Bedeutung besitzen. Das Amin wird vorzugsweise etwa in doppelter stöchiometrischer Menge oder sogar darüber hinaus zum Einsatz gebracht. Mindestens ein Teil des überschüssigen Amins dient dazu, den bei der Reaktion in Freiheit gesetzten Chlorwasserstoff zu binden

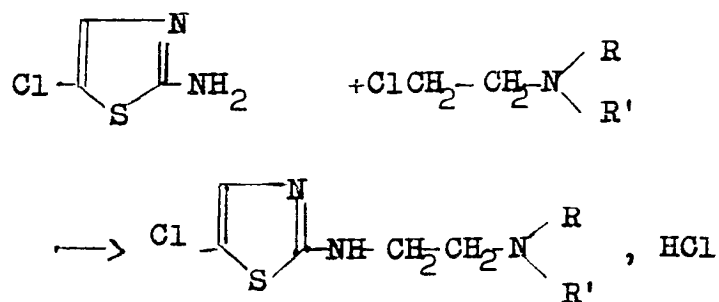


Zum Binden oder Neutralisieren des Chlorwasserstoffs können auch alkalische Säurebinder, die sonst nicht reagieren, benutzt werden, beispielsweise entweder ein tertiäres Amin, wie Triäthylamin, oder ein Alkalicarbonat, wie z.B. Kaliumcarbonat.

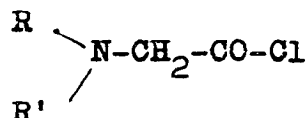
Die Verbindungen gemäß der Erfindung, in denen die Gruppe C(X) die Methylengruppe CH₂ darstellt, können im einzelnen durch Umsetzung von 2-Amino-5-Chlorthiazol mit dem passenden Chloräthylamin hergestellt werden. In derartigen Fällen ist das erhaltene Erzeugnis im allgemeinen genügend basisch, um zur Aufnahme -4-

109851/1983

des bei der Reaktion in Freiheit gesetzten Chlorwasserstoffs zu dienen, beispielsweise nach der Formel



Bei Anwendung der üblichen Verfahren können Varianten in die oben angegebenen Herstellungsverfahren eingeführt werden, die lediglich zur Erläuterung aber nicht zur Begrenzung der Erfindung dienen. So kann beispielsweise bei Erzeugnissen, bei denen X Sauerstoff bedeutet, möglich sein, zunächst nach üblichen Verfahren das substituierte Glycinylnchlorid herzustellen, das folgende Formel besitzt:



und dann dieses Chlorid mit 2-Amino-5-Chlor-Thiazol zur Reaktion zu bringen.

Es ist auch möglich, Verbindungen, in denen X Wasserstoff be-

deutet, dadurch zu erhalten, daß man zunächst nach üblichen Verfahren N- [2-(Hydroxyäthylamino)] 5-Chlor-Thiazol herstellt und dann dieses nach ebenfalls üblichen Verfahren in N-[2-(2-Chloräthyl)Amino] 5-Chlorthiazol umwandelt und diese letztere Verbindung mit einem Überschuss an einem passenden Amin der Formel R-NH-R' reagieren läßt.

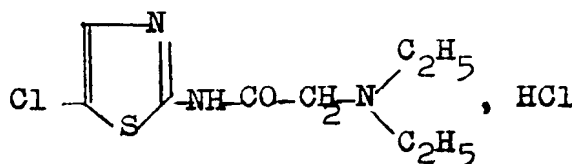
In physiologischer Hinsicht sind die Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung durch eine geringe Toxizität und eine gute Magenverträglichkeit gekennzeichnet, die ihre therapeutische Verwendung gestattet. In therapeutischer Hinsicht haben sie insbesondere sedative und analgetische Eigenschaften, sie können als Tranquillizer dienen. Bevorzugt werden sie jedoch als entzündungswidrige Mittel angewendet.

Es kommt häufig vor, daß die entzündungswidrigen Mittel, die zu anderen chemischen Verbindungsklassen gehören, an dem Nachteil einer schlechten Magenverträglichkeit leiden. Einige von ihnen verursachen sogar Magengeschwüre, was entsprechende Vorsichtsmaßnahmen erfordert und ihre klinische Anwendung einschränkt.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung des Hydrochlorids von 5-Chlor-2-Diäthylaminoacetamidothiazol der folgenden Formel



15 Gramm 2-Chloracetamid-5-Chlor-Thiazol, entsprechend 71 Millimolen, werden in 100 cm³ siedendem Benzol gelöst. Unter Rühren werden der Lösung langsam 13 g Diäthylamin, entsprechend 71 Millimolen, zugesetzt. Die entstehende Mischung wird energisch gerührt, 3 Stunden unter Rückfluß auf Siedetemperatur gehalten, dann läßt man sie 12 Stunden lang sich absetzen.

Der gebildete kristalline Niederschlag von Triäthylaminohydrochlorid wird durch Filtration abgetrennt und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wird in Aceton aufgelöst und durch die entstehende Lösung trockener Chlorwasserstoff hindurchgeleitet. Es schlägt sich 5-Chlor-2-Diäthylaminoacetamidothiazolhydrochlorid nieder, das man im Vakuum trocknet. Es wird zuletzt aus einer Lösung in Acetonitril umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man 12,9 Gramm des Endproduktes, was einer Ausbeute von 65 % entspricht. Das Erzeugnis besitzt folgende Kennzeichen:

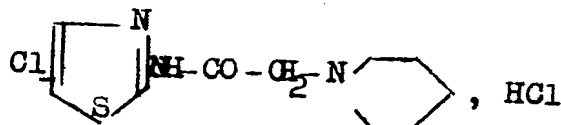
Schmelzpunkt: 155°C

Elementaranalyse:
in %

	C	H	Cl	N
Gefunden:	38,11	5,25	24,99	14,80
Berechnet:	38,03	5,32	24,95	14,78

Beispiel 2

Herstellung des Hydrochlorids von 5-Chlor-2(1-Piperidylacetamido)Thiazol der folgenden Formel:



109851/1983

Das Verfahren ist analog dem des Beispiels 1.

30 g 2-Chloracetamido-5-Chlorthiazol, entsprechend 0,14 Molen, werden in 500 cm³ Acetonitril gelöst. In die unter Rückfluß auf Siedetemperatur gehaltene Lösung werden unter Rühren tropfenweise 23,8 Gramm Piperidin, entsprechend 0,28 Molen, eingeführt, dann setzt man das Rühren und Heizen noch 1 Stunde nach dem Ende des Zusatzes fort. Die Reaktionsmischung wird dann gekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert und bis zur vollständigen Entfernung des gebildeten Piperidinhydrochlorids mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert, was die Gewinnung einer zweiten Fraktion von Kristallen ermöglicht, die wie die erste gewaschen und dann mit dieser gemischt wird.

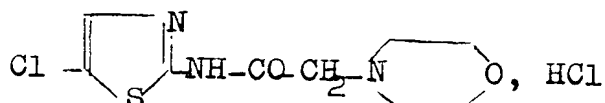
Zur Reinigung der Mischung der beiden Fraktionen wird diese Mischung in einer Mischung von 50 % Äthanol und 50 % Wasser aufgelöst, anschließend wird die wässrig alkoholische Lösung mit Tierkohle behandelt und die Lösung durch Kühlen auf 0°C zur Kristallisation gebracht. Auf diese Weise erhält man 26,5 g eines weißen kristallinen Pulvers, welches das gewünschte Produkt in seiner basischen Form darstellt. Die Ausbeute beträgt 72 %, das Erzeugnis zeigt folgende Kennzeichen:

Schmelzpunkt:	139°C				
Elementaranalyse in %:	C	H	Cl	N	S
Gefunden:	46,24	5,52	13,93	16,29	12,14
Berechnet:	46,24	5,43	13,65	16,17	12,34

Wie im vorhergehenden Beispiel wird das Hydrochlorid der Base in der Weise erhalten, daß man Chlorwasserstoff durch eine Lösung der Base in Aceton hindurchperlen läßt. Die Ausbeute an Hydrochlorid beträgt 96 %, berechnet auf die Base. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids liegt bei 237° bis 238,5°C.

Beispiel 3

Herstellung des Hydrochlorids von 5-Chlor-2-(4-Morpholinyl-acetamido)Thiazol folgender Formel:



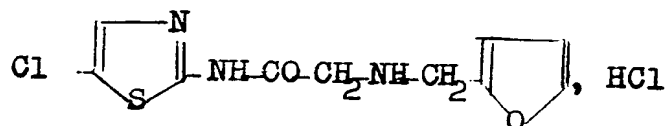
Das Herstellungsverfahren ist demjenigen des Beispiels 2 nachgebildet. Es werden 42 Gramm 2-Chloracetamido-5-Chlor-Thiazol, entsprechend 0,2 Molen, und 35 Gramm Morpholin, entsprechend 0,4 Molen, in 600 cm³ Acetonitril angesetzt. Die rohe Base wird unmittelbar in Aceton gelöst und, wie in Beispiel 2 beschrieben, in ihr Hydrochlorid übergeführt. Das Hydrochlorid wird im Vakuum getrocknet. Man erhält 40,2 Gramm weiße feine Nadeln, die das gewünschte Endprodukt darstellen, und zwar in einer Ausbeute von 65 %. Das Erzeugnis besitzt folgende Kennzeichen:

Schmelzpunkt: 256°C

Elementaranalyse in %:	C	H	Cl	N	S
Gefunden:	36,08	4,24	23,79	14,12	10,74
Berechnet:	36,25	4,39	23,78	14,09	10,75

Beispiel 4

Herstellung des Hydrochlorids von 5-Chlor-2-Furfurylaminoacetamido-Thiazol der folgenden Formel:



Es wird ein analoges Verfahren wie in Beispiel 3 verwendet, wobei man von 24 Gramm 2-Chloracetamido-5-Chlor-Thiazol und 25,5 Gramm Furfurylamin ausgeht. Dabei erhält man 23,4 Gramm eines weißen Pulvers, welches das gewünschte Endprodukt darstellt, in einer Ausbeute von 67 %. Das Erzeugnis besitzt folgende Kennzeichen:

Schmelzpunkt: 203°C

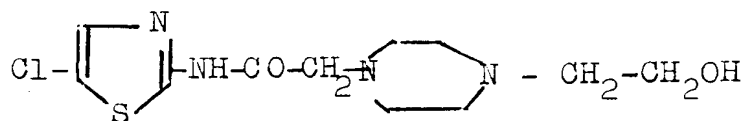
Elementaranalyse in % : C H Cl N S

Gefunden: 38,93 3,61 22,91 13,20 10,20

Berechnet: 38,97 3,60 23,01 13,63 10,40

Beispiel 5

Herstellung von 5-Chlor-2 [4-(2-Hydroxyäthyl-1-Piperaziny)Acetamido] Thiazol folgender Formel:



42 Gramm 2-Chloracetamido-5-Chlor-Thiazol werden in 600 cm³ siedenden Acetonitrils gelöst. Unter Rühren werden nunmehr in die siedende Lösung 52 Gramm N-(2-Hydroxyäthyl)Piperazin einge-
leitet und die entstehende Mischung wird 1 Stunde lang am Rückfluss auf Siedetemperatur gehalten. Sie wird dann gekühlt; der gebildete Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und reichlich mit Wasser gewaschen, bis zum vollständigen Ver-

schwinden von Chlorionen in der Waschflüssigkeit. Der Niederschlag wird schließlich aus seiner Lösung in 95%igem Äthanol umkristallisiert.

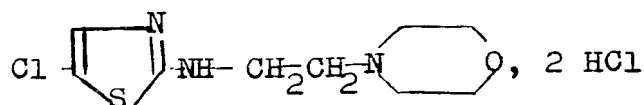
Man erhält 44 Gramm eines hellen weißen Kristallpulvers, welches das gewünschte Endprodukt darstellt, in einer Ausbeute von 71 %. Das Erzeugnis besitzt folgende Kennzeichen:

Schmelzpunkt: 138°C

Elementaranalyse in % :	C	H	Cl	N	S
Gefunden:	43,42	5,75	11,85	18,25	10,57
Berechnet:	43,34	5,62	11,63	18,38	10,52

Beispiel 6

Herstellung des Dihydrochlorids von N [2-(5-Chlor-2-Thiazolyl-amino)Äthyl] Morpholin folgender Formel:



9,3 Gramm N-(2-Chlor-Äthyl)Morpholinhydrochlorid, entsprechend 50 Millimolen, werden in Wasser gelöst und die Lösung auf 70°C erhitzt. Während sich die Lösung auf dieser Temperatur befindet, werden 6,73 Gramm 2-Amino-5-Chlor-Thiazol, entsprechend 50 Millimolen, zugesetzt. Dann wird die Temperatur noch 4 Std. auf dem gleichen Wert gehalten und nach Entfärben der Lösung mit Hilfe von Aktivkohle wird die Lösung durch Verdampfen im

11

- 44 -

Vakuum konzentriert. Der Verdampfungsrückstand wird in siedendem Äthanol aufgenommen. Die zurückbleibende unlösliche Substanz stellt das gewünschte Dihydrochlorid dar.

Die Substanz wird durch Auflösen in Wasser und nochmalige Behandlung der Lösung mit Aktivkohle gereinigt. Die klare Lösung wird dann zu Trockne eingedampft, der Rückstand wird mit siedendem Äthanol behandelt. Das zurückbleibende feste Endprodukt besitzt folgende Kennzeichen:

Schmelzpunkt: 256°C

Elementaranalyse in % :	C	H	Cl	N	S
Gefunden:	33,13	5,11	32,80	12,57	9,57
Berechnet:	33,71	5,03	33,16	13,13	10,00

Physiologische Eigenschaften

Giftigkeit . -

Im folgenden werden eine Anzahl Bestimmungen des 50 DL-Wertes wiedergegeben, die nach dem Verfahren von Behrens und Karber an Mäusen bestimmt sind:

		<u>50 DL</u>	<u>(mg/kg)</u>
		auf peritone- alem Wege	auf oralem Wege
Erzeugnis nach Beispiel	1	120	240
- " -	2	37	250
- " -	3	575	1750
- " -	4	350	1700
- " -	5	950	2000
- " -	6	475	1400

- 12 -

109851/1983

Hieraus ist ersichtlich, daß die verschiedenen Erzeugnisse eine sehr geringe Toxizität besitzen, insbesondere bei Verabreichung auf oralem Wege.

Entzündungswidrige Wirkung

Die Wirkung wurde nach üblichen Verfahren unter Verwendung des Kaolinoedems an Mäusebeinen bestimmt. Die Wirkung wird durch folgende Ergebnisse veranschaulicht. Die Erzeugnisse wurden auf dem Verdauungswege verabreicht.

	<u>Menge (mg/kg)</u>	<u>Entzündungswidrige Wirkung</u>
Erzeugnis von Beispiel 1	25 50	21,7 % 33,2 %
Erzeugnis von Beispiel 2	25 50	27,3 % 39,8 %
Erzeugnis von Beispiel 3	50 175	24,6 % 38,8 %
Erzeugnis von Beispiel 4	50 170	27,1 % 38,4 %
Erzeugnis von Beispiel 5	50 200	22,6 % 29,7 %
Erzeugnis von Beispiel 6	50 100	31,7 % 34,2 %
Delta-Hydrocortison als Vergleichsprodukt	50	24,1 %

Heraus ist ersichtlich, daß die Erzeugnisse gemäß der Er- -13-

109851/1983

13

- 3 -

findung einen hohen therapeutischen Index besitzen.

Bestimmung der Aggressivität gegenüber Schleimhäuten des Verdauungstraktus.

Gruppen von 10 Ratten, die vorher einem 24-stündigen Fasten ausgesetzt waren, erhielten auf dem Verdauungswege entweder das Produkt nach Beispiel 1, in Mengen von 25 bzw. 50 bzw. 100 Milligramm/kg, oder das Produkt nach Beispiel 6, in Mengen von 50 bzw. 100 bzw. 200 mg/kg, oder Acetylsalicylsäure, in Mengen von 200 bzw. 400 mg/kg.

In diesen Mengen besitzen die Produkte der Beispiele 1 und 6 eine ausgesprochene entzündungswidrige Wirkung, während Acetylsalicylsäure erst in Mengen von 400 mg/kg eine wahrnehmbare Wirkung zeigte.

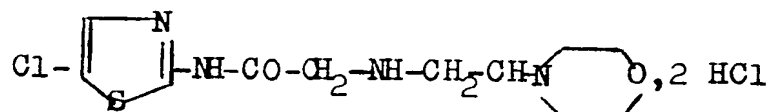
4 Stunden später wurden die Tiere getötet und ihre Mägen geprüft. Bei den Produkten der Beispiele 1 und 6 wurden keine Geschwüre bei keiner der angewendeten Mengen gefunden. Bei Acetylsalicylsäure wurden bei der Verabreichungsmenge von 200 mg/kg 30 % Geschwüre, bei der Verabreichungsmenge von 400 mg/kg 70 % Geschwüre ermittelt.

- 14 -

109851/1983

Beispiel 7:

Herstellung des Dichlorhydrats von (Morpholinäthylamino)-2-Acetamido-5-Chlor-Thiazol folgender Formel:



Man gießt 26 Gramm (2-Aminoäthyl)-4-Morpholin in geschmolzenem Zustande in eine Lösung von 21,1 g 5-Chlor-2-Chloracetamido-Thiazol in 500 cm³ Acetonitril, das vorher auf 80°C erwärmt worden ist. Man rührt die Mischung energisch 2 Stunden lang, während man sie auf einer Temperatur von 80°C hält. Zuletzt verjagt man das Acetonitril durch Destillation und nimmt den Verdampfungsrückstand mit Wasser wieder auf. Den unlöslichen Rückstand filtriert man ab und trocknet ihn. Dann löst man ihn wieder in Aceton auf und läßt durch die acetonhaltige Lösung trocknes Chlorwasserstoffgas hindurchstreichen. Es scheidet sich das Dichlorhydrat des (Morpholinäthylamino)-2-Acetamido-5-Chlor-Thiazols ab, das man im Vakuum trocknet.

Man erhält 18,2 g des Endproduktes, was einer Ausbeute von 48 % entspricht. Die Kennzeichen des Produktes sind folgende:

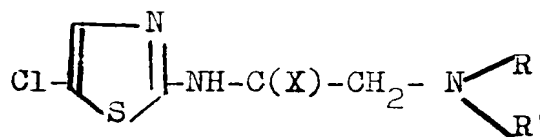
Schmelzpunkt:	222°C (unter Zersetzung)			
Elementaranalyse in %:	C	H	N	S
Gefunden:	34,4	5,3	14,4	8,36
Berechnet:	34,97	5,07	14,83	8,48

15

- 15 -

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der X Sauerstoff oder 2 Wasserstoffatome bedeutet und R und R', die identisch oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff oder eine Alkyl-, Aralkyl-, eine heterozyklische Gruppe oder eine durch einen Heterozyklus substituierte Alkylgruppe bedeuten, oder wobei R und R' die beiden Enden des gleichen Rings oder Kerns darstellen, der das Stickstoffatom enthält, das sich am Ende der Kette befindet, und so einen stickstoffhaltigen heterozyklischen Ring bildet.

2. Erzeugnis nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R und/oder R' oder der stickstoffhaltige Heterozyklus, den diese mit dem Stickstoffatom am Ende der Kette bilden, einen oder mehrere Substituenten aufweisen.
3. Erzeugnis nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Substituenten um Alkyl, Aryl, Hydroxy, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkylgruppen oder Halogenatome handelt.
4. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R und/oder R' heterozyklische Gruppen

-15-

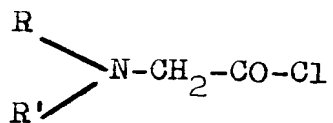
109851/1983

darstellen, die mehr als ein Heteroatom, nämlich Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthalten.

5. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R und R' die beiden Enden des gleichen Rings oder Kerns darstellen, der das Stickstoffatom am Ende der Kette enthält, wobei der Ring oder Kern mindestens ein weiteres Heteroatom, nämlich Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthält.
6. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R und/oder R' eine der folgenden Gruppen darstellen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom am Ende der Kette diese Gruppen bilden: Methyl, Äthyl, Isopropyl, Normalbutyl, sekundäres Butyl, Hydroxyäthyl, Methoxyäthyl, Methoxypropyl, Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl, 2-Thiazolyl, 5-Chlor-2-Thiazolyl, Piperidyl, Piperazinyl, N'-(hydroxyäthyl) Piperazinyl, Phenylpiperazinyl, N'-[(5-Chlor-2-Thiazolyl)2-Aminoäthyl] Piperazinyl, N'-[N-(5-Chlor-2-Thiazolyl)Acetamido] Piperazinyl, Morpholinyl und Methylmorpholinyl.
7. Verfahren zur Herstellung von Erzeugnissen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X Sauerstoff darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Chloracetamido-5-Chlorthiazol mit einem Amin der Formel R-NH-R' reagieren läßt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Amin R-NH-R' in etwa der zweifachen stöchiometrischen Menge oder darüber hinaus zum Einsatz gebracht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart eines alkalischen Säureakzeptors durchgeführt wird, der an der Reaktion nicht

teilnimmt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Säureakzeptor ein tertiäres Amin darstellt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem tertiären Amin um Triäthylamin handelt.
12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Säureakzeptor ein Alkalicarbonat verwendet wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalicarbonat Kaliumcarbonat verwendet wird.
14. Verfahren zur Herstellung von Erzeugnissen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X Sauerstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Verfahren ein substituiertes Glycinylnchlorid der folgenden Formel herstellt:



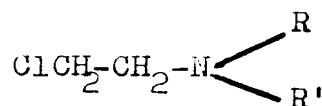
und dann dieses Chlorid mit 2-Amino-5-Chlor-Thiazol reagieren läßt.

15. Verfahren zur Herstellung von Erzeugnissen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X 2 Wasserstoffatome bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Amino-5-Chlor-Thiazol mit einem Chloräthylamin folgender Formel reagieren

AP

- 18 -

läßt :



16. Verfahren zur Herstellung von Erzeugnissen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X 2 Wasserstoffatome darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man nach üblichen Verfahren N- [2-(2-Hydroxyäthylamino)] 5-Chlor-Thiazol herstellt und dieses nach ebenfalls üblichen Verfahren in N- [2-(2-Chloräthyl)Amino] 5-Chlor-Thiazol umwandelt, und dieses letztere mit einem Überschuss eines Amins der Formel R-NH-R' reagieren läßt.
17. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend eine der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 6.

109851/1983

